ACADÉMIE DE PARIS
FACULTÉ DE MÉDECINE COCHIN PORT-ROYAL

Année 1973 N°

124

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

ABUAF Nisen
(Maître en biologie)
né le 10-8-1948 à Izmir (Turquie)

Présentée et soutenue publiquement le

LA MALADIE SECONDAIRE QUI COMPLIQUE LA GREFFE DE MOËLLE OSSEUSE CHEZ L'HOMME

Président : M. G. MATHÉ, Professeur

COPÉDITH - 75019 Paris

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548020_0033

ACADÉMIE DE PARIS
FACULTÉ DE MÉDECINE COCHIN PORT-ROYAL

Année 1973 N°

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

ABUAF Nisen
(Maître en biologie)
né le 10-8-1948 à Izmir (Turquie)

Présentée et soutenue publiquement le

LA MALADIE SECONDAIRE QUI COMPLIQUE LA GREFFE DE MOËLLE OSSEUSE CHEZ L'HOMME

Président : M. G. MATHÉ, Professeur

COPÉDITH - 75019 Paris

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Je dédie ce travail à mes parents pour tous leurs sacrifices.

A Monsieur le Professeur G. MATHE

- Directeur de l'Institut de Cancérologie et d'Immunogénétique
- Chef du Service d'Hématologie de l'Institut Gustave-Roussy

Il m'a fait l'honneur de me confier ce sujet si passionnant.

Qu'il veuille bien recevoir l'expression de ma profonde reconnaissance et de mon plus grand respect.

A Monsieur le Dr. Claude JASMIN

-Chef de Clinique à l'I.G.R.
-Chargé de Recherche à l'INSERM
-Chef du Laboratoire de Virologie à l'I.C.I.G.

Pour son aide et ses conseils dans la rédaction de cette thèse.

A Olga HALLE-PANNENKO

- Maitre de Recherche à l'INSERM
- Chef du Laboratoire de Pathologie Expérimentale à l'I.C.I.G.

Pour ses conseils lors de la rédaction de la partie scientifique de cet ouvrage.

A Monsieur le Professeur Agrégé M. SCHNEIDER

et Monsieur le Professeur Agrégé L. SCHWARZENBERG

Pour tous les renseignements qu'ils ont bien voulu me communiquer.

Et pour sa contribution dans la recherche bibliographique à Nicole VRIZ.

A Monsieur le Dr. Guy A. VOISIN

- Directeur du Département d'Immunopathologie Expérimentale de l'INSERM à l'Hôpital Saint-Antoine.

A Monsieur le Professeur Ch. SALMON

- Directeur du Centre de la Transfusion Sanguine.

Et à tous les enseignants du certificat de maitrise d'Immunologie de l'Hôpital Saint-Antoine.

A mes maitres de stage,

Monsieur le Professeur J.M. COLDEFY

Monsieur le Professeur B. KREIS

Monsieur le Professeur L. LEGER

Et Mesdames C. CLOT et N. PRAT, Docteurs

Monsieur le Professeur H. PEQUIGNOT

Monsieur le Professeur G. SHAPIRA

Et Madame F. SHAPIRA , Docteur

Qu'ils trouvent ici le témoignage de ma gratitude.

INTRODUCTION

Les greffes, en particulier les allogreffes, grâce aux progrès rapides de l'immunologie ces dernières années, ont permis de transformer le pronostic vital ou fonctionnel de nombreux malades. Mais cette thérapeutique soulève de nombreux problèmes, parfois techniques, souvent immunologiques.

Sur le plan fonctionnel, on peut distinguer deux types de greffes :

a) Les greffes homostatiques: ce sont des greffes dont le rôle fonctionnel est avant tout mécanique. Ces greffes jouent un rôle de prothèse et sont réhabilitées par des cellules du receveur (c'est le cas des greffes de tendons, aponévroses, artères, os, cartillages). Ces greffes ne posent pas théoriquement de problèmes immunologiques.

b) Les greffes homovitales: il s'agit ici de greffes vivantes ou plutôt de greffes dont le rôle fonctionnel dépend de la survie des cellules et des tissus qui les composent. Dans ces greffes, une barrière immunologique intervient: le rejet du greffon par le receveur.

Pour la greffe de moelle osseuse, la réaction de rejet immunologique peut se faire dans les deux sens, d'une part le receveur peut détruire les cellules du greffon , et, inversement, le greffon qui contient des cellules immunocompétentes est capable de réagir contre l'hôte. Cette dernière réaction à caractère souvent léthal est appelée "la réaction du greffon contre l'hôte".

La maladie secondaire est le syndrome morbide que l'on observe fréquemment chez un individu immunodéprimé, dans les suites d'une greffe de moelle osseuse, lorsque cette greffe devient fonctionnelle.

Par conséquent, c'est une maladie artificielle, ne pouvant exister naturellement.

La première tentative de greffe de moelle a été faite par G. MATHE et al., sur 8 patients leucémiques au dernier stade de leur maladie. Du fait d'un conditionnement insuffisant, on n'enregistra aucun succès.

La première réussite spectaculaire a été obtenue en 1959 lorsqu'on greffa des chercheurs atomiques, accidentellement irradiés à dose léthale à Vinca en Yougoslavie.

Par la suite, ce traitement fut envisagé pour les leucémies aiguës résistant aux traitements habituels, les aplasies idiopathiques et les aplasies secondaires (chloramphénicol, etc.).

La maladie secondaire a été mise en évidence, pour la première fois chez l'Homme, chez des malades leucémiques irradiés à dose léthale dans les suites d'une greffe de moelle osseuse. Quelques rares cas post ex-sanguino-transfusionels, chez des nouveaux-nés atteints de déficits immunologiques graves, ont été décrits plus tard.

La présente thèse a pour but de décrire les techniques utilisées, les signes cliniques et la complication essentielle, c'est-à-dire la maladie secondaire, observés au cours de la greffe de moelle par le Professeur G. MATHE et ses collaborateurs, depuis 1959.

MANIFESTATIONS CLINIQUES ET PARACLINIQUES DE LA MALADIE SECONDAIRE

La maladie secondaire peut se voir sous différentes formes cliniques selon l'allure de l'évolution : aiguë, subaiguë ou chronique.

Forme Aiguë : le plus souvent, la plus précoce des manifestations trois jours après la greffe de moelle, c'est l'apparition de diarrhée qui est accompagnée de la symptomatologie gastro-intestinale habituelle : anorexie, nausées, vomissements.

- survient ensuite le syndrome cutané qui prend au début l'aspect d'une éruption : un rash rubéoliforme qui peut être compliqué par une érythrodermie oedémateuse et desquamative.

- en même temps se développe une hépatite avec cliniquement un ictère, une hépatomégalie et biologiquement élévation des enzymes traduisant une lyse cellulaire.

- mais, la plus grave des complications de la maladie secondaire, c'est l'infection (bactérienne, mycotique ou virale) qui a lieu durant la phase agranulocytaire qui suit l'irradiation et les infections mycotiques et virales qui se produisent après restauration médullaire.

Forme Subaiguë : d'apparition plus tardive, elle se caractérise essentiellement par une érythrodermie microdesquamative sèche
- une hépatite
- des complications infectieuses bactériennes ou virales

Forme Chronique : elle se caractérise essentiellement par une immunodépression entrainant une grande susceptibilité aux infections virales. On peut encore noter la présence d'une hépatite chronique mais n'évoluant pas vers la cirrhose et relativement bien tolérée.

La maladie secondaire se compose de lésions du système lymphoïde ayant une évolution bien spécifique : hyperplasie suivie

d'une aplasie des ganglions, du tissu lymphoïde. On note :

- Une lymphocytopenie périphérique
- Une infiltration des différents tissus par des cellules lymphoïdes dont certaines ressemblent à des histiocytes, et d'autres à de larges cellules hyperbasophiles. Cela a lieu plus spécialement dans le foie et la peau.

On note dans le sérum une perturbation des protéines, essentiellement des globulines : hypo ou hyperglobulinémie.

L'étude histologique de la peau montre une infiltration par des lymphocytes et des lésions de l'épiderme spécialement hyperkératose, parakératose,et dyskératose.

Une atrophie marquée des cryptes intestinales est habituelle.

ETUDE PHYSIO-PATHOLOGIQUE DU SYNDROME SECONDAIRE

La symptomatologie survenant dans les suites d'une greffe de moelle est une maladie découlant de cette greffe.

Ceci a été démontré par l'expérimentation animale : chez la Souris (Van Bekkum et Vos, 1957; Cole et al., 1959; Mathé et Bernard, 1958; Barnes et Loutil, 1957; Ledney et Van Bekkum, 1968), chez le Rat (Balner et al., 1964), chez le Lapin (Porter, 1960), chez le Chien (Thomas et al., 1959) et chez le Singe (De Vries et al., 1961; Crouch et al., 1961; Balner et al., 1968).

De plus, on peut noter que ce phénomène ne fut jamais observé après restauration autologue ou isogénique* dans les suites

*Une greffe ou transplantation est dite:
Autologue: lorsque donneur et receveur sont un seul et même individu. Exemple: greffe autologue chez un brulé, la peau d'une partie saine servant à recouvrir une partie lésée.

d'irradiation totale, ni dans les cas où il y eut rejet de la greffe et mort du malade, paraplasie.

Par consequent, le syndrome secondaire ne peut être attribué à l'irradiation totale des malades, ce n'est donc pas une maladie des rayons, c'est une maladie spécifiquement immunologique. Chez l'Homme, différentes observations rapportées renforcent les concepts apportés par les travaux expérimentaux cités précedemment (Van Bekkum et Col., 1959). En particulier, le fait que les immunoglobulines de la chimère portent le marqueur allotypique du donneur. Il est évident que lorsque le syndrome secondaire apparait tôt, l'effet de l'irradiation aggrave les effets de celui-ci.

En termes immunologiques, la maladie secondaire peut être définie comme étant l'équivalent inverse de la réaction de rejet d'une greffe, c'est-à-dire le rejet du receveur par la moelle greffée, c'est ce que l'on appelle la réaction du greffon contre l'hôte (G.V.H.: Graft Versus Host). C'est le résultat de la greffe de cellules immunologiquement compétentes, l'hôte possédant des antigènes absents chez le donneur. Les instruments de la réaction du greffon contre l'hôte sont les mêmes que ceux intervenant dans la réaction de rejet d'une greffe, à savoir :

- le lymphocyte et ses dérivés. Les lymphocytes T (absents chez les sujets présentant une agénésie thymique congénitale) responsables de l'hypersensibilité retardée et de l'activité cytotoxique des lymphocytes (par l'intermédiaire des "killer cells") et les lymphocytes B responsables de la synthèse d'anticorps

- Le macrophage responsable de la phagocytose

Isologue ou isogénique ou syngénique: lorsque donneur et receveur ont une constitution génétique identique. Exemple: transplantation rénale syngénique entre deux jumeaux homozygotes.

Homologue ou allogénique: lorsque donneur et receveur appartiennent à une même espèce mais sont génétiquement différents. C'est le cas de la grande majorité des greffes chez l'Homme.

Hétérologue, hétérospécifique ou xénogénique: lorsque donneur et receveur appartiennent à deux espèces différentes.

- Et tout le cortège de cellules accompagnant une réaction d'hypersensibilité retardée, cette dernière catégorie pouvant appartenir à l'hôte.

Les manifestations physio-pathologiques de cette maladie peuvent être schématiquement classifiées en deux très importants groupes en accord avec le pronostic.

--Dans le premier, la manifestation la plus commune qui caractérise le syndrome est l'hyperplasie lymphoïde. Cela étant le cas dans l'hépatite et l'érythrodermie.

- Dans le second, la manifestation la plus caractéristique est l'insuffisance immunitaire généralisée.

Le premier groupe étant le résultat direct de la réaction des cellules immunocompétentes vis-à-vis de l'hôte, cette réaction ne semble pas par elle-même mettre en cause la vie du malade. Par exemple, un malade qui mourut d'encéphalite zostérienne, supporta pendant 20 mois une hépatite active sans cirrhose, ni décompensation hépatique. Par contre, les conséquences de l'insuffisance immunitaire sont les plus fâcheuses, entraînant la mort des malades par infection. Cette particulière susceptibilité aux infections peut être expliquée par la perte de la mémoire immunitaire, phénomène qui fut déjà décrit chez la Souris (Mathé et al., 1961b),les quatre cas avec des infections virales moururent, les infections à Candida Albicans furent très sérieuses. A cause de leur faible tolérance aux infections, les radiochimères hématopoiétiques doivent être maintenues d'abord dans des conditions d'aseptie stricte et puis secondairement dans de bonnes conditions d'hyposeptie.

La raison pour laquelle ces patients présentent une insuffisance immunitaire n'est pas claire. Il a été démontré chez la Souris (Mathé et Amiel, 1960 b) une évolution du tissu lymphoïde après la greffe en deux phases. Dans une première phase, il existe une prolifération suivie d'une aplasie des deux populations lymphoïdes, celle de l'hôte et celle greffée. Des observations chez l'Homme ont montré que l'insuffisance immunitaire peut exister même lorsque

le tissu lymphoïde apparaît quantitativement normal et même avec un niveau sérique des immunoglobulines tout à fait correct. Il est possible que ces dernières soient qualitativement anormales et par conséquent entraînent une susceptibilité aux infections. La faillite immunologique ou l'incapacité de réponse à certains antigènes peut être attribuée au fait que les cellules immunocompétentes du donneur sont en présence de trop grandes quantités d'antigènes étrangers (ceux du receveur) et que, par conséquent, il y aurait compétition entre les antigènes d'histocompatibilité et les autres.

MATERIEL ET METHODES

TECHNIQUE DE LA GREFFE DE MOELLE OSSEUSE:

A) Prélèvement de la moelle.

Le donneur est anesthésié en salle d'opération par neuroleptanalgésie (A. Flaiser, 1967). Dans des conditions d'aseptie stricte, on ponctionne avec des trocarts à ponction osseuse (les dimensions variant en fonction du site, longueur 25 à 30 mm, diamètre 1,5 à 1,0 mm) le manubrium et tous les segments du corps du sternum, de nombreux secteurs de l'os iliaque, surtout la crête iliaque postérieure. On obtient par secteur 5 à 10 ml de moelle mélée à du sang. On utilise pour l'aspiration des seringues siliconées rincées avec une solution d'héparine à 1 %. Une numération des cellules nuclées est faite dans chaque échantillon prélevé. Le volume total habituellement retiré d'un donneur est de 300 à 400 cm^3 avec un total de 10^{10} cellules nuclées.

B) Injection au receveur.

Le mélange moelle et sang est injecté immédiatement en I.V., sans aucune filtration préalable, aussi lentement que possible. Pour éviter les gros fragments tissulaires ou graisseux, on limite le diamètre interne de l'aiguille à 1,2 mm.

Aucun accident n'est survenu durant la transfusion, parfois il peut y avoir une douleur le long du trajet de la veine injectée. On peut facilement la calmer en utilisant de faibles doses de phénopéridine (1 mg/m^2) et de dropéridol (10 mg/m^2).

Lorsqu'on utilise de la moelle provenant de plusieurs donneurs, pour éviter une surcharge circulatoire on exsanguine un volume égal de sang.

TECHNIQUES DE MESURE DE L'HISTOCOMPATIBILITE DU OU DES DONNEURS ET DU RECEVEUR:

Les techniques utilisées ont suivi de près le progrès des connaissances en immunologie de transplantation et, en particulier, l'identification des lois de l'histocompatibilité entre donneur et receveur.

Par conséquent, les malades cités n'ont pas été tous typés par les mêmes techniques.

A) Test de typage sérique HL-A:* Au moyen de sérums provenant de sujets hyperimmunisés, on a un moyen efficace de détecter et identifier les antigènes d'histocompatibilité. L'importance de ce système n'a cessé de croitre depuis cette époque. Mais depuis quelques temps, il semble que les antigènes révélés par cette technique ne jouent pas un rôle exclusif dans l'histocompatibilité. C'est pourquoi le typage simultané par le test de typage sérique HL-A et le test M.L.C. (culture mixte de lymphocytes) permet de mieux mesurer la compatibilité donneur-receveur.

*Système d'histocompatibilité HL-A (Histocompatibility Locus A antigen) : Antigènes des leucocytes humains présents sur pratiquement tous les tissus à l'exclusion des globules rouges. Ils furent en premier identifiés sur les leucocytes. Ils constituent l'un des deux systèmes d'histocompatibilité majeure, le deuxième étant le système ABO des globules rouges. Tout individu porte quatre antigènes du système HL-A, deux antigènes d'origine paternelle et deux antigènes d'origine maternelle. Les antigènes provenant du même parent sont situés sur un même chromosome (définissant un haplotype) à une distance d'environ une unité génétique (voir Fig. 1).

B) Le test du M.L.C.: c'est le test de Culture Mixte in vitro de lymphocytes du donneur et du receveur. Le pourcentage de transformation de lymphocytes en lymphoblastes (mesuré par l'incorporation de thymidine tritiée) permet de mesurer le degré d'histocompatibilité. Plus le pourcentage de transformation est élevé, plus le degré d'histocompatibilité est faible. Génétiquement le locus dirigeant la réactivité en M.L.C. serait situé à proximité du locus HL-A (voir Fig. 2). Il semble, pour certains auteurs, que cette technique soit un reflet plus réel de l'histocompatibilité entre donneur et receveur que la technique du typage sérique HL-A.

C) La MESURE de la compatibilité dans les groupes érythrocytaires.

Les antigènes du système ABO interviennent pour une grande part dans l'histocompatibilité, et les greffes ne se font qu'entre sujets isogroupes.

Les deux techniques suivantes ne sont plus utilisées mais elles permirent de mesurer la compatibilité à une époque où ni la technique du M.L.C., ni le test du typage sérique HL-A n'étaient encore au point.

D) Test d'histocompatibilité indirecte ou test du 3ème homme:

On immunise un sujet avec une greffe de peau provenant du futur receveur. Ensuite on greffe la peau provenant des donneurs eventuels. La greffe de peau qui est rejetée le plus précocement permet de sélectionner le donneur le plus compatible puisque des antigènes d'histocompatibilité sont communs au donneur et au receveur. En refaisant le test sur d'autres sujets, on finit par assembler une quantité d'informations suffisantes pour choisir de façon relativement satisfaisante le donneur le plus compatible.

E) Test du Hamster irradié:

On irradie un hamster à 15000 rads ce qui supprime toute réactivité immunologique. On injecte des cellules lymphoïdes du donneur et du receveur dans l'épiderme de l'animal ainsi irradié. Au lieu d'injection, il se forme une réaction inflammatoire qui dépend du degré d'histo-incompatibilité entre donneur et receveur.

CONDITIONNEMENT DES MALADES AVANT LA GREFFE

Le but du conditionnement est de pouvoir s'affranchir de la barrière immunologique du receveur, et, éventuellement, du donneur.

A) Conditionnement par irradiation:

Les patients ont été irradiés, avec du cobalt 60, les six premiers avec une source de 1800 curies délivrant 3-4 rads/minute, et les autres avec deux sources de 3000 ou 4000 curies délivrant entre 5 et 6 rads/minute. La dose totale de 800 rads était fractionnée en deux séances séparées de 24 heures.

B) Conditionnement par le sérum antilymphocytaire (SAL)*:

Les malades ont reçu 4 à 8 g de SAL en I.M. ou I.V., étalés sur 4 à 12 jours. Ce traitement est interrompu 12 heures avant la greffe. Dans 11 cas, on l'administra aussi au donneur.

C) Conditionnement par SAL et la cyclophosphamide:

Pour la cyclophosphamide, on utilisa le protocole de Santos (Santos et al., 1971) et pour le SAL, celui de Mathé. On peut résumer l'association de ces deux protocoles de la façon suivante : le malade reçoit 11 jours avant la greffe une transfusion de leucocytes** provenant du futur donneur. Au 9, 8, 7, et 6ème jour avant la greffe, le malade reçoit 45 mg/kg/jour de cyclophosphamide. Et au 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2 et 1er jour avant la

*Sérum antilymphocytaire (SAL): sérum obtenu en immunisant des chevaux ou des lapins contre des lymphocytes humains. Dans le cas présent, on utilise du sérum de cheval provenant des laboratoires Choay.
Etude in vitro de l'activité des globulines antilymphocytaires: on vérifie l'absence d'agglutinines froides anti-érythrocytaires. Le titre de cytotoxicité est apprécié sur des lymphocytes humains selon la technique décrite par Amiel (1969). Le titre est, en général, de 1/4000.
Mais la corrélation entre activité cytotoxique d'un SAL et son activité immunodépressive in vivo n'est pas bonne. Le mécanisme d'action du SAL reste encore obscur. Il entraîne in vivo une lymphopénie périphérique et une immunodépression.

**C'est une hypothèse émise par Santos. Il pense ainsi déclencher

greffe, on donne 10 à 20 ml/jour de SAL.

D) Conditionnement par la cyclophosphamide seule:

On conditionne les malades avec la cyclophosphamide seule et on administre le méthotrexate après la greffe pour prévenir le syndrome secondaire, tout en réservant le SAL pour les cas où celui-ci apparaîtrait quand même.

CRITERES PERMETTANT D'AFFIRMER LA PRISE DE LA GREFFE

La première manifestation d'une prise de greffe est l'apparition dans la moelle entre le 6ème et le 15ème jour après la greffe de quelques cellules myéloïdes immatures essentiellement promyélocytes, myélocytes et érythroblastes. L'apparition de cellules dans le sang périphérique indique la restauration médullaire, les réticulocytes et les polynucléaires sont vus seulement 4 à 10 jours après l'apparition des cellules dans la moelle. Le nombre de plaquettes commence à monter seulement après 4 semaines environ.

Plusieurs méthodes pour prouver la prise de la greffe ont été utilisées. Le plus souvent, les antigènes érythrocytaires (ABO, Rhésus, Kell, Lewis, etc.), les marqueurs allotypiques* des immunoglobulines et les antigènes leucocytaires HL-A ont servi de

une réponse immunitaire envers les antigènes du donneur. Il espère ainsi entraîner une intense activité parmi les cellules responsables de la réponse immune. En administrant deux jours après la cyclophosphamide les cellules qui présentent une intense activité métabolique étant plus sensibles à l'action des antimitotiques seront préférentiellement tuées. Par ce procédé, l'organisme deviendrait incapable de rejeter toute greffe ultérieure provenant du même donneur.

*Marqueurs allotypiques des immunoglobulines: antigènes présents sur les immunoglobulines communs pour certains, différents pour les autres individus d'une même espèce. Injectées à un individu d'un allotype différent, les immunoglobulines sont susceptibles de provoquer une réponse immune.

marqueurs. C'est ainsi que la présence d'érythrocytes ou d'immunoglobulines porteurs d'antigènes étrangers au receveur permet de suivre l'évolution de la greffe.

Deux autres tests faciles à effectuer, mais qui ne sont utilisables que lorsque le sexe du donneur et du receveur est différent, sont l'examen de la chromatine sexuelle des polynucléaires et l'étude des chromosomes sexuels.

L'utilisation de marqueurs associés à différentes catégories de cellules permet d'exclure une prise dissociée d'une ou de plusieurs lignées érythro-myéloïdes.

TRAITEMENT DU RECEVEUR

Les malades greffés reçoivent un traitement prophylactique anti-infectieux et anti-hémorragique. Immédiatement après conditionnement en vue de la greffe, ils sont hospitalisés dans des chambres exemptes de germes pathogènes (EGP)*. Les antibiotiques ne sont pas donnés à titre prophylactique, l'injection de gamma globulines est le seul traitement préventif. En cas d'infection, deux antibiotiques à large spectre sont administrés immédiatement; le traitement est modifié en fonction des résultats de l'examen bactériologique et de l'antibiogramme.

Dans les cas d'infections sévères, résistantes aux antibiotiques, des tranfusions de leucocytes sont ajoutées au traitement spécifique (Schwarzenberg, 1965).

*Le moyen le plus efficace pour éviter au patient le risque des complications infectieuses est de le placer, après avoir vérifié qu'il n'est porteur lui-même d'aucun micro-organisme pathogène, ou l'en avoir débarrassé, dans une chambre exempte de germes pathogènes (EGP).
Il existe, à l'Institut de Cancérologie et d'Immunogénétique (Hôpital Paul-Brousse, Villejuif), un département composé de telles chambres et de leurs annexes (Mathé et Forestier, 1965; Mathé, Schwarzenberg, Schneider, Amiel, Cattan et coll., 1966). Dans cet ensemble, les personnes et objets pénètrent selon des précautions extrêmement rigoureuses que permet une série de pièces successives: a) pour les personnes: vestiaires non aseptiques, pièce de désinfection, vestiaire aseptique; b) pour les objets: pièce de stérilisation, office, pièce de réserve stérile.

L'hémorragie est prévenue en donnant journellement des transfusions de plaquettes durant toute la période de thrombocytopénie, et en administrant de l'acide epsilon-animo-caproique (Schwarzenberg, 1967).

Cet ensemble aseptique comporte lui aussi diverses pièces: salle d'opération, salle de radiodiagnostic, chambres de l'infirmière et du médecin, cinq chambres pour malades qui, d'une part, donnent sur le couloir de ce secteur, d'autre part, peuvent s'ouvrir, par l'intermédiaire d'un sas, sur un couloir non strictement aseptique. Si l'on découvre une infection chez un patient, il peut être soit exclu de l'ensemble aseptique (ce qui évite la contamination des autres sujets), soit suivi par le couloir non aseptique. Si, par ailleurs, dans le cas d'un enfant, par exemple, il est indispensable que la mère ou un autre membre de la famille se tienne à proximité sans toutefois pénêtrer dans l'ensemble aseptique (cas, par exemple, où ce parent est porteur de germes), une chambre que l'on ouvrira sur le couloir non aseptique pourra être consacrée à cet effet. L'eau utilisée pour la toilette des patients n'est pas évacuée par les égouts de l'immeuble, mais est recueillie dans des récipients, ceci pour éviter toute infection ascendante.
L'air qui a subi deux filtrations et une irradiation par les ultra-violets arrive dans cet ensemble sous pression. Une irradiation "in situ" par les ultra-violets est, en plus, assurée 12 heures sur 24. Des boites contenant de la gélose trypticose sont placées, ouvertes, dans chaque pièce.
Toutes les personnes qui sont appelées à pénêtrer dans ce secteur EGP, malades et membres du personnel, sont soumises à un examen bactériologique deux fois par semaine, les prélèvements systématiques étant effectués au niveau du nez et de l'anus. Ne pénètrent que les sujets dont l'examen est négatif.

**Transfusions de leucocytes: on obtient les leucocytes à partir du sang de malades atteints de leucémie myéloïde chronique, qui est très riche en éléments de la lignée myéloïde ayant conservé leur pouvoir anti-infectieux.

RESULTATS

LA GREFFE DE MOELLE OSSEUSE APRES IRRADIATION ACCIDENTELLE:

Ce fut le premier succès chez l'Homme,obtenu en 1959 par G. Mathé et Coll.

Il s'agissait de chercheurs atomiques irradiés accidentellement par rayons gamma et neutrons, au Centre de Recherche Nucléaire de Vinca, en Yougoslavie. La dose reçue n'a pu être déterminée de façon très précise. Les estimations dosimétriques et les désordres biologiques entraînés par cette irradiation permirent de conclure que quatre de ces patients avaient eu une dose supérieure à la dose léthale à 75 % et le cinquième une dose supérieure à la dose léthale à 30 %.

La seule issue pour ces malades était donc la greffe de moelle. Elle eut lieu deux semaines après l'accident pour deux sujets, trois à quatre semaines pour les trois autres sujets. A la suite de cette greffe, l'un des malades mourut très précocement, probablement parce que la greffe eut lieu trop tardivement et que la dose de rayons reçue était supérieure à celle des autres. Mais les quatre autres patients montrèrent une nette amélioration des signes cliniques et biologiques. On a pu affirmer la prise de la greffe au moyen de deux types de critères:
a) les sujets ont reçu leur greffe à des délais différents; la reprise des fonctions médullaires est corrélée avec ce délai;
b) les marqueurs érythrocytaires ont permis de détecter l'apparition d'érythrocytes portant les antigènes du donneur.

Ces greffes furent transitoires, et, au bout d'un mois, les individus récupérant leur fonction hématopoiétique et leur fonction immunitaire rejetèrent la greffe. Cette dernière permit donc de passer un cap dangereux jusqu'à restauration autologue.

LA GREFFE DE MOELLE CHEZ LES MALADES LEUCEMIQUES APRES CONDITIONNEMENT PAR L'IRRADIATION:

Sur vingt quatre malades ainsi traités, vingt trois étaient atteints de leucémie lymphoïde aiguë, dont quinze en phase perceptible, sept en rémission complète et un en rémission incomplète, et un au stade de crise blastique d'une leucémie myéloïde chronique.

La moelle a été transfusée à des temps variables après irradiation et le nombre de cellules donné est également variable (voir tableau I).

Sept greffes échouèrent, et ces malades sont morts d'une aplasie secondaire à l'irradiation. Il y a eu rejet également dans un autre cas, mais le malade a pu être restauré grâce à la possibilité d'effectuer une greffe provenant d'un jumeau monozygote.

La greffe a pris dans dix sept cas. La période de survie des malades varie d'un cas à l'autre (voir tableau II); dix patients sont morts de maladie secondaire aiguë, deux de maladie secondaire subaiguë, dont l'un en raison d'une septicémie à candida albicans et l'autre d'une encéphalite dûe à la varicelle. Enfin, un malade est mort de maladie secondaire chronique, 20 mois après la greffe; la cause du décès étant probablement dûe à une encéphalite zostérienne.

Dans quatre cas, les malades sont morts de leucémie, ayant survécu à la maladie secondaire aiguë.

GREFFE DE MOELLE APRES CONDITIONNEMENT PAR LE SAL:

Les résultats satisfaisants obtenus en expérimentation animale autorisèrent à effectuer les premiers essais de greffe de moelle après conditionnement par le SAL.

Au total, cinquante et une tentatives ont été effectuées

T A B L E A U

I

GREFFE DE MOELLE APRES CONDITIONNEMENT PAR IRRADIATION

Receveurs			Greffe de la moelle osseuse		
Age	Sexe	Donneurs	Jours après irradiation	Volume (ml)	Nombre de cellules nuclées
13	F	Femme	2ème et 3ème	450	$1,4 \times 10^{10}$
		Femme	10ème " 12ème	650	$2,0 \times 10^{10}$
5	F	Homme	7ème et 11ème	400	$1,1 \times 10^{10}$
3	F	Homme	7ème et 11ème	538	$1,35 \times 10^{10}$
6	M	Femme	7ème et 15ème	575	$1,16 \times 10^{10}$
		Femme	11ème	272	$6,2 \times 10^{9}$
		Femme	21ème et 23ème	658	$1,36 \times 10^{10}$
		Homme Femme Femme Homme	32ème	534	$1,18 \times 10^{10}$
	M	Mère	11ème et 14ème	578	$1,45 \times 10^{10}$
12	F	Mère	11ème	401	$1,1 \times 10^{10}$
28	M	Epouse	2ème et 11ème	650	$1,2 \times 10^{10}$
6	F	Père Homme Homme Homme Homme	6ème	1,350	$2,7 \times 10^{10}$
		Jumelle monozygote	21ème	283	$1,3 \times 10^{10}$
4	F	Frère	9ème	476	$1,09 \times 10^{10}$
26	M	Père Mère Soeur Frère Frère Frère	6ème	1,985	$5,8 \times 10^{10}$

11	16	M	Mère Femme Femme Femme Femme Femme	6ème	1,922	$5,1 \times 10^{10}$
12	7	M	Homme Homme Femme Femme Femme Femme	8ème	1,996	$4,8 \times 10^{10}$
13	11	F	Femme Femme Femme Femme Femme Homme	6ème	1,934	$5,7 \times 10^{10}$
14	4	M	Père Frère Soeur Cousin Cousine	2ème	1,463	$4,2 \times 10^{10}$
15	15	F	Mère Cousin Cousin Homme Homme Homme	2ème	1,869	$4,18 \times 10^{10}$
16	15	M	Tante Femme Homme Homme Homme Homme	2ème	2,202	$9,98 \times 10^{10}$
17	16	M	Père Oncle Oncle Oncle Tante Tante	2ème	2,459	$4,18 \times 10^{10}$

18	16	F	Mère Père Frère Frère Frère Frère	2ème	2,174	$6,98 \times 10^{10}$
19	23	F	Mère Tante Cousin Cousin Femme Homme	2ème	2,460	$7,57 \times 10^{10}$
20	5	F	Père Grand-mère Oncle Cousin Cousine Cousine	2ème	2,328	$7,41 \times 10^{10}$
21	7	F	Père Mère Grand-père Femme Homme	2ème	1,751	$4,75 \times 10^{10}$
22	3	M	Frère Grand-mère Tante Femme Homme Homme	2ème	1,654	$3,71 \times 10^{10}$
23	11	F	Père Mère Soeur Oncle Tante Tante	2ème	1,103	$3,80 \times 10^{10}$
24	9	M	Père Grand-père Oncle Oncle	2ème	1,289	$3,17 \times 10^{10}$

T A B L E A U

II

GREFFE DE MOELLE APRES CONDITIONNEMENT PAR IRRADIATION

Cas	Prise de la greffe	Maladie secondaire	Survie après la greffe de moelle	Survie après Après irradiation totale
1	+	Subaigu	1 an	
2	+	Subaigu	9 mois	
3	O			17 jours
4	O			34 jours
5	+	Aigu	41 jours	
6	+	Aigu	19 jours	
7	+	Suraigu	14 jours	
8	O			9 mois *
9	+	Suraigu	8 jours	
10	+	Chronique	20 mois	
11	O			35 jours
12	O			26 jours
13	+	Suraigu	18 jours	
14	+	Subaigu	33 jours	
15	+	Subaigu	72 jours	
16	O			43 jours
17	+	Suraigu	13 jours	
18	+	Suraigu	18 jours	
19	+	Chronique	1 an	
20	+	Suraigu	13 jours	
21	+	Subaigu	39 jours	
22	+	Suraigu	6 jours	
23	O			65 jours
24	+	Suraigu	14 jours	

* Ce malade a pu être restauré par une greffe provenant d'un jumeau monozygote.

sur trente neuf malades; vingt quatre avaient au moment de la greffe une aplasie médullaire chronique idiopathique ou chimio-induite, quatorze étaient leucémiques en état d'aplasie subaiguë, et un était porteur d'une thalassémie (voir tableau III).

Ils reçurent 4 à 8 g de SAL en I.M. ou I.V. de 4 à 12 jours avant la greffe. Dans onze cas, on administra aussi le SAL au donneur mais les résultats ne furent pas meilleurs.

On a observé une restauration médullaire et sanguine dans douze cas sur trente neuf et la prise a été démontrée dans dix cas. La restauration est apparue 15 à 150 jours après la greffe, dans cinq cas la restauration sanguine était rapide, dans sept cas, elle était lente, dissociée de la restauration médullaire, les numérations sanguines restant en dessous de la normale.

Les meilleurs résultats ont été obtenus lorsque les donneurs étaient des proches parents, et ces résultats étaient encore meilleurs s'ils étaient HL-A identiques (voir tableaux III, IV et XIII).

Les techniques de mesure de l'histocompatibilité s'étant améliorées, on n'utilisa plus qu'un seul donneur. Le fait le plus important que l'on nota, c'est l'absence de toute manifestation typique du syndrome secondaire. Chez certains patients, il a été possible de démontrer, tandis que les immunoglobulines et les globules rouges étaient du type du donneur, que les lymphocytes sanguins transformés par la PHA in vitro (test spécifique des lymphocytes T) avaient une constitution chromosomique indiquant qu'ils appartenaient à l'hôte. Dans d'autres travaux, il a été démontré que les lymphocytes B appartenaient à la greffe tandis que les lymphocytes T étaient du receveur. Ce chimérisme lymphocytaire ne semble pas exceptionnel, surtout depuis qu'il a été reproduit par Speck et Kissling (1971) chez le Lapin rendu aplasique par le benzène puis restauré par une greffe de moelle après conditionnement par le SAL.

T A B L E A U

III

GREFFE DE MOELLE APRES CONDITIONNEMENT PAR SAL

Receveur		Donneur	HL - A		
N°	Maladie		2 haplotypes identiques	1 ou 2 haplotypes différents	Inconnu
1	Aplasie	Non apparenté			+
2a	"	Frère			+
2b	"	"			+
3	"	"			+
4	"	Fils		1	
5a		Fille		1	
5b	"	"		1	
6	"	Soeur	+		+
7a		Non apparenté			+
7b	"	Mère		1	
8a	"	Fils		1	
8b	"	"		1	
9	"	Soeur			+
10	"	Non apparenté			+
11a	"	Soeurs (2)	+		
11b	"	Soeur	+		
12	"	Frère			+
13	"	Mère		1	
14	"	Soeur	+		
15a	"	"			+
15b	"	"		1	
16a	"	Père		1	
16b	"	Frère		2	
17	"	"	+		
18a	"	"			+
18b	"				+
19	"	"			+
20	"	Oncle			+
21a	"	Frère			+
21b	"	Soeur			+
21c	"	"			+
22a	"	"			+
22b	"	Frère			+
23	"	Fils		1	
24	"	Frère			+
25	AML	"			+
26	"	"		1	

27	AML	Père		1	
28	"	Demi-frère			+
29	"	Soeur			+
30	"	Demi-frère			+
31	"	Jumeau dizygote			+
32	ALL	Soeur			+
33	"	Mère		1	
34	"	Frère			+
35	"	Mère		1	
36	"	"		1	
37a		"		1	
37b		Frère			+
38	Polyglobulie	Fils		1	
39	Thalassémie	Père		1	

T A B L E A U

IV

GREFFE DE MOELLE APRES CONDITIONNEMENT PAR SAL

N°	Chromosome	Antigènes erythrocytaires		Antigènes du système HL - A		Marqueurs allotypiques des Immunoglobulines	
	D+ R-	D+ R-	D- R+	D+R-	D-R+	D+ R-	D- R+
1	XX		M, S, Fy^a		2, 5		
2	XY		c			Isf 1	Gm 1°, 17°, 21°
3	XY		D, C, E				
4			E, Fy^a	3, 5		Isf 1	Gm 4
5	XX	Le^b	M (50%		7, 9	Gm 8	Gm 1
6		K, Le^a	N, P, E, Fy^a				Gm 5, 10, 11
7a		K	N, Le^a	7, 8		Gm 8	Inv 1, 2
7b	XX	O, D	Al, Fy^a		3, 5	Gm 5, 8	Gm 4, 21
8			M, Fy^a	5			Inv 1, 2
9	XX				5		Inv 1, 2
10	XX		N, s, c, Le^a	2, 3, 7	9	Gm 2	Gm 4, 5, 8, 10, 11 Inv 1, 2
12	XY	E	C	2 7			
13		Le^a	M, Fy^a	10	3	Isf 1	Gm 1, 2, 21 Inv 1, 2
14	XX		J[illegible]^a				Gm 2, 4, 5, 8, 10, 11
15	XX				7		Gm 1, 2, 21
16a	XY		M, S, c, E		2, 3		Gm 2
16b	XY		E	7	5, 8, 9		
17			D				Gm 1, 2, 21 Inv 1, 2
18			M, P, Le^a, Fy^a	3, 8			Gm 2, 21; Inv 1
19			s, Le^b	8			Gm 1, 21
20			D	12			Gm 1, 21; Inv 1

21a	XY	Fy^a		2			Gm 1,21; Inv 1
21b		Le^b	P				Gm 4,5,8,10,11
22a	XX		S	2,9,7			
22b		Le^a	S	2,9,7			
23			N S, Le^a				Gm 1
24	XY		N,S,P,c Fy^a		3,5,7		
25		c Le^b	A,N,S Fy^a Le^a	7			
26		Le^b	N S Le^a			Inv 1,2	Gm 1,2,17,21
27		E		2	3,7	Gm 2	Inv 1
28	XY	K	M				
29	XX		D,C				
30	XY	A2	A1,M		3		Isf 1
31	XY	Le^b	P,D,C,E	1	3		Gm 4,5,8,10,11
32	XX	A2	A1,P		1,5,7	Gm 2,21	
33		O	A1,P	3			GM 8,21
34	XY	K					
35			M				Gm 1,21;Inv 1,2
36			D,C			Gm 2	Gm 4,5,10,11
37a		Le^b					GM 1;Inv 1,2
37b	XY	Le^b	c	2			Inv 1,2
38	XY	E					Gm 8
39		P		2			

D+ Présent chez le donneur
D- Absent chez le donneur
R+ Présent chez le receveur
R- Absent chez le receveur

GREFFE DE MOELLE APRES CONDITIONNEMENT PAR SAL ET CYCLOPHOSPHAMIDE:

Afin de réacquérir l'immunothérapie adoptive complètement supprimée par le SAL, on essaye d'utiliser ce dernier en association avec un antimitotique qui, à très forte dose, entraîne une aplasie et une dépression immunitaire.

Huit patients avec une leucémie lymphoïde aiguë ont été conditionnés par la cyclophosphamide en accord avec le protocole de Santos (Santos et al., 1971) et, pour le SAL, on utilisa le protocole de Mathé. Sur douze tentatives de greffe, il y a eu quatre prises; sur ces quatre, deux malades sont décédés de la maladie secondaire.

GREFFE DE MOELLE APRES CONDITIONNEMENT PAR LA CYCLOPHOSPHAMIDE SEULE:

Dans ce protocole, on administra le méthotrexate après la greffe pour prévenir le syndrome secondaire, tout en réservant le SAL pour les cas où celui-ci apparaîtrait quand même.

Les résultats ne furent pas meilleurs. Si le SAL est capable de réduire l'intensité du syndrome secondaire, par contre il est totalement incapable de diminuer la mortalité une fois la maladie secondaire déclanchée.

RESULTATS PUBLIES
DANS LA LITTERATURE MONDIALE

B. SPECK, L.J. DOOREN, J. de KONING, D.W. VAN BEKKUM, J.G. EERNISSE
F. ELKERBOUT, J.M. VOSSEN et J.J. VAN ROOD. HOLLANDE

TECHNIQUE UTILISEE

Ces auteurs ont effectué un travail de pionniers en utilisant la technique décrite par K.A. Dicke pour l'enrichissement de la moelle en cellules souches. Ce procédé consiste dans l'utilisation d'un gradient discontinu d'albumine sur lequel ils centrifugent trois fois afin d'enrichir par 10 le pourcentage de cellules souches hématopoiétiques et de diminuer le nombre de cellules immunologiquement compétentes (qui sont responsables de la maladie secondaire) dans la fraction recueillie. Ils injectent 5.10^6 à $2,5\ 10^7$ cellules nuclées par kg. Dans trois cas, on injecta la moelle sans l'enrichir,dans ce cas on utilisa 2 à $2,5\ 10^8$ cellules par kg.

Les malades ayant une agammaglobulinémie de type Suisse reçurent en plus une implantation de thymus sous le fascia du muscle droit abdominal de un jour avant à trois jours après la greffe.

CONDITIONNEMENT ET PREVENTION DE LA MALADIE SECONDAIRE:

L'irradiation totale a été utilisée une fois. Dans les autres cas, ils ont utilisé la cyclophosphamide dans différents protocoles, la dernière administration étant toujours arrêtée 24 heures avant la greffe. Un malade a été conditionné par le SAL (ALG = globulines anti-lymphocytaires), à dose de 30mg/kg d'IgG en I.V. avec la seconde dose de cyclophosphamide, et un autre à la dose de 5 mg/kg , en sous-cutané, un jour avant la greffe (voir tableau V).

TRAITEMENT DE LA MALADIE SECONDAIRE:

En dehors de la séparation des cellules souches et des deux patients qui ont reçu du SAL avant la greffe, aucun autre traitement standard prophylactique n'a été utilisé.

Le patient Y.E. a reçu la dose de 300 mg/m^2 de cyclophosphamide au 3ème jour et 180 mg/m^2 au 5ème et 10ème jours après la greffe dans le but de prévenir le syndrome secondaire.

NURSING:

Tous les malades greffés ont été mis dans des chambres "protégées". Les adultes étaient dans des chambres à pression positive l'air passant à travers des filtres; les enfants ont été gardés dans des pièces à ventilation laminaire croisée. Une "décontamination" gastro-intestinale a été effectuée pour les malades T.J. et G.W.

Les résultats obtenus figurent au tableau V.

==========

TABLEAU V

Receveur âge	sexe	Maladie	Donneur	Groupe sanguin ABO	HL-A	MLC	Conditionnement	Séparation des cell. souches	Prise	Maladie second.	Evol. après la greffe
Z.E15	M	LAL en rem.part.	soeur	id.	un haplotype dif.	-	980 R	non	oui	sévère	décédé au 43èj de maladie sec.
J.M. 4mois	I	Agammaglob type Suis	soeur	id.	id.	nég.	aucun	oui	oui	moyenne	Excellent
A.P23	F	Anémie aplastique	frère	id.	id.	nég.	cyclo 25-60-60 mg/kg ALG	oui	non	modéré	décédé au 10èj d'infection
E.J8	M	LAL en rem.part.	soeur	id.	id.	nég.	cyclo 4x30 mg/kg ALG 30mg/kg	non	oui	absente	décédé au 5èj d'Herpès
G.F 6mois	F	Agammaglob type Suis	mere	id.	id.	--	aucun	oui	non	absente	décédé au 12 èj de pneumonie à cell.géantes pneumocystis
J.P47	F	LAL en aplasie	soeur	id.	id.	nég.	cyclo 4x45 mg/kg	non	oui	modéré	décédé au 56èj d'inf.par le virus des inclusions cytomégaliques etaspergillose

G.W. SANTOS, L.L. SENSENBRENNER, P.J. BURKE, M. COLVIN, A.H.OWENS, Jr., W.B. BIAS et R.F. SLAVIN.

Départements de Mèdecine et de Pathologie, Université Johns Hopkins, Baltimore, U.S.A.

Cette équipe a mis au point une technique de conditionnement très originale, adoptée par de nombreux autres chercheurs, et qui est la suivante :

500 ml de sang total du donneur sont transfusés au receveur dans le but de stimuler les clones des cellules immunocompétentes susceptibles de réagir aux antigènes du donneur; et, 1, 2 et 4 jours plus tard, on donne des doses égales de cyclophosphamide de 50 à 60 mg/kg dans le but de détruire les cellules immunocompétentes activées, et aussi les cellules tumorales présentes chez le receveur. Des cellules de moelle osseuse à raison de 1,31 à 3,01 10^8 par kg de poids sont administrées par voie I.V., 24 heures après la dernière dose de cyclophosphamide. Dans six cas, cette dernière fut aussi administrée après la greffe dans le but de traiter la maladie secondaire.

Tous les malades greffés ont été isolés. Toutes les transfusions faites après la greffe étaient irradiées à 1500 rads (dans le but d'éviter une greffe secondaire).

Les résultats obtenus sont résumés dans le tableau VI.

==========

T A B L E A U VI

Receveur âge	sexe	Maladie	Donneur	Groupe sang.		HL-A Haplotype	Début de la maladie	survie après la greffe	cause du décès	cyclophosphamide avant la greffe	cyclophosphamide après la greffe	Toxicité
RP 26	F	HOdgkin	frère 28	A_1^-	A_1^-	non typé	4 ème j.	7 jours	infection pseudomonas	60 x 4	0	pleurési
MA 35	H	LAmonocytique	soeur 39	A_2^+	A_1^+	1allele ident.	4 ème j.	7 jours	hémorragie par thrombopénie	60 x 4	5mg au 5,6,7è	pleurési
BM 33	F	LAmonocytique	frère 29	A+	A_1^+	ident. ou 1 allele id.	30 ème j.	75 jours	grippe A2	60 x 4	0	Pleurési
BR 27	F	LAM	soeur 26	O^+	O^+	1.allele ident.	6 ème j.	10 jours	insuffisance	60 x 4	7,5mg au 3,4, 5ème J.	nécrose du myocarde +pleu
JT 38	H	LAMyélomonocytique	soeur 26	A_1^-	O^+	ident.	----	47 jours	infection à Klebsielle	50 x 4	5mg au 1,3,5,7 9ème j	rétentio hydrique
ME 44	H	LAM	soeur 33	A^+	A^+	ident.	20 ème j.	32 jours	infection pseudomonas	50 x4	5mg au 1,3, 5, 7,9 ème	rétentio hydrique
TY 46	F	LAMyélomonocytique	frère 12	A_1^+	A_2^+	ident. ou seul 1.allèle ident.	2oèjau niveau de la peau seulement	215 jours	pneumonie à staphylocoque	50 x4	7,5mg 1.3.5.7 9 èmej.	rétentio hydrique +pneu - monie inte stitielle
GI 17	H	LAM	frère 16	A^+	O^-	ident.	---	était en vie au 77ème j.	---	50 x4	7,5mg 1.3.5. 7.9ème j.	cystite

H.J. MEUWISSEN, J. KERSEY, H. PABST, R. GATTI, R. CHILGREN et R.A. GOOD.

Pediatric Research Laboratories du Variety Club Heart Hospital, Université du Minnesota, Minnéapolis, U.S.A.

Pour enrichir le greffon en cellules souches et éliminer les lymphocytes, ces auteurs utilisent la technique de Dicke de centrifugation sur gradient d'albumine.

Ils constatent la grande fréquence des ulcérations de la muqueuse gastro-intestinale et la fréquence élevée d'infections à départ gastro-intestinal chez les sujets faisant une maladie secondaire, et l'apparition de cette dernière malgrè une identité en HL-A et sa particulière gravité lorsque les patients sont conditionnés pour la greffe.

Les tableaux VII et VIII résument les résultats qu'ils ont obtenus.

==========

R.G. GRAW, Jr., B.G. LEVENTHAL, R.A. YANKEE, G.N. ROGENTINE, J. WHANG-PENG, M.H. GINNIF, G.P. HERZIG, R.H. HALTERMAN et E.S. HENDERSON.

National Cancer Institute, Bethesda, U.S.A.

L'expérience de ces auteurs portent sur sept cas de L.A.L. (leucémie aiguë lymphoïde) en rechute et un cas en rémission (le malade M.P.). Ils ont utilisé deux techniques de conditionnement: celle de Santos pour la cyclophosphamide et l'irradiation (950 ou 1000 rads) 24 heures avant la greffe. Après la greffe, est administré un traitement immunosuppresseur à base de méthotrexate, au 1er, 3ème et 5ème jours (10 mg/m^2), et, par la suite, hebdomadairement (5mg/m^2) dans le but de combattre la maladie secondaire.

T A B L E A U VII

Receveur âge	Maladie	Donneur	HLA identité	Conditionnement	maladie secondaire signe	chronique	Evolution après la greffe
MFr 1an	insuffisance immunitaire lymphopénique	Mère + haplo-parenté	non	——	++++	——	décédé au bout de 3 semaines d'infection
DCa 5mois	"	soeur	non mais MLC négatif	——	++++	absence de prise de poids, hypergammaglo.	Récupération totale en vie depuis plus de 2 ans.
MFe 7mois	"	soeur	oui	——	Rash	" " +dermatite chronique exfoliative	Dermatite chronique, compatible avec diagnostic de maladie secondaire en vie depuis 2ans
CRu 13mois	"	frère	oui	——	fièvre Rash hépatite	——	Décédé 3ème semaines après la greffe de pneumonie, à l'autopsie peu de signes évocateurs de maladie secondaire.
BBi 11mois	"	Père	non	SAL	++++	——	Décédé au bout de 6 semaines mal. sec. sévère confirmée à l'autopsie.
JFy 15ans	maladie de hodgkin	frère	oui	cyclo 100 mg/kg	++++	——	Décédé au bout de 4 semaines mal.sec. sévère confirmée à l'autopsie.
LDt 7ans	condidiose chronique cutanéo-muqueuse	soeur	non	——	Diarrhée hépatite	diarrhé chronique sévère	disparition de la condidiose durant la mal.sec. réapparition à la guérison de la mal. sec. 1 an après la greffe.

T A B L E A U

VIII

DECOUVERTES ANATOMO-PATHOLOGIQUES CHEZ LES SUJETS FAISANT UNE MALADIE SECONDAIRE

La peau	
Destruction des cellules de la couche basale, infiltrats cellulaires (initialement cellules monocluées) - Acanthosis - Dys, pora, hyperkeratose	6/7
Tractus Gastro-intestinal	
- Ulcères localisés - Nécroses extensives - Infiltrats cellulaires	5/7
Système lymphoïde	
- Hypoplasie, désorganisation ; infiltration par des cellules plasmocytaires, histocytes, oesinophiles, cellules géantes; phagocytose enythrocytaire nécrose; désaffection des centres germinaux avec autour colliers lymphocytaires.	4/4
Moëlle osseuse	
Hypoplasie, infiltration par des cellules plasmocytaires et les histiocytes	4/7
Foie	
Infiltrats monocluées périportal	2/4

Les greffés ont été isolés, toutes les transfusions ont été irradiées au préalable à 1500 rads.

Tous les malades sont HL-A identiques et MLC compatibles sauf le cas Y.O. qui présentait une MLC positive vis-à-vis du donneur.

Les résultats obtenus sont résumés dans le tableau IX.

==========

D. AMATO, D.E. BERGSAGEL, A.M. CLARYSSE, D.H. COWAN, N.N. ISCOVE, E.A. McCULLOCH, R.G. MILLER, R.A. PHILLIPS, A.H. RAGAB et J.S. SENN.

Ontario Cancer Institute, Université de Toronto, Toronto, Canada.

Ces auteurs aussi essaient d'enrichir en cellules souches et d'appauvrir en lymphocytes le greffon. Ils sédimentent les cellules pendant 24 heures sur gradient d'albumine. Ils obtiennent deux bandes, l'une sédimentant plus vite, riche en granulocytes et cellules souches hématopoiétiques, et l'autre moins rapide, contenant les érythrocytes, les réticulocytes et les lymphocytes. Ils injectent la première bande. Leurs résultats figurent au tableau X.

==========

T A B L E A U IX

Receveur âge	sexe	Donneur âge	sexe	Groupe sang. recev.	don.	Nbre de transf. avt la greffe	Immunodepression avt.gref	ap.gref.	Nbre de cell. inj.par kg	maladie sec deb.	gravité	effet anti-leucémique rechute	rejet total	décès	cause du décès
JE 8	M	10	F	B +	B +	141	Cyclo	Métho	6,9	13èj	++	84èj	95èj	131	leucémie
YO 8	F	12	F	O(H-)	O(H+)	127	cyclo	métho	7,2	10 "	+	123 "	205 "	339+	vivant
AS 10	F	24	H	O +	A_1 +	12	cyclo	métho	2,8	---	---	28èj	pas de prise	69	------
AS* 10	F	24	H	O +	A_1 +	63	irradiation	métho	2,5	---	---	20 èj	pas de prise	20	aplasie
JJ 22	H	24	H	A_1+(H+)	A_1(H+)	24	"	métho	2,8	15èj	+++++	---	-----	33	maladie secondaire
SA 9	F	15	F	A_1^+(H^{b-})	O$^+$(H^{b+})	16	cyclo	métho	4,3	2èj	+	10èj	69èj	90 j	leucémie
LP 10	F	17	F	O+ (H+)	O+(H+)	13	cyclo	métho	4,0	10èj	+	21èj	128èj	281+	vivant
MP 6	H	7	H	B$^+$(H$^-$)	O$^+$(H$^+$)	41	cyclo	métho	4,1	31èj	++++	---	---	69j	maladie sec.
DV** 15	F	22	F	A +	O +	157	cyclo	"	3,3	14èj	+	67èj	67èj	92	leucémie

* - A.S. a reçu de nb transfusion de plaquettes et leucocytes provenant du donneur, avant la deuxième tentive.

* * - D.V. a reçu de nb transfusion de plaquettes provenant du donneur, avant la greffe.

T A B L E A U X

Malade âge	sexe	Maladie	Conditionnement	Donneur	Nombre de cellules greffées	Prise	Maladie secondaire	Evolution
27	F	LAM	cyclophosphamide	frère HLA ident.	$2,5 \times 10^9$	?	non	morte au 17 j. par rupture anévrysme mycotique de l'artère splénique
32	M	LAL	"	"	$2,5 \times 10^9$	oui	gravité moyenne	mort au 77è de pneumoni
2ois	M	Agamma-globuli-némie de type Bru-	"	1ère	$1,4 \times 10^9$	non	non	mort au 52è d'insuffisn respiratoir

DISCUSSION

Nous venons de voir que différentes techniques ont été utilisées au cours de la greffe de moelle, ce qui rend difficile l'étude comparative des différents groupes de malades car :

a) le conditionnement n'est pas le même;

b) les techniques de typage, de mesure de l'histocompatibilité ont évolué;

c) certains ont reçu la greffe de plusieurs donneurs, d'autres d'un seul; parfois il s'agissait de proches parents, parfois non;

d) les indications de la greffe de moelle ont changé. Actuellement, on arrive à obtenir des rémissions très prolongées et même des guérisons par la chimiothérapie et l'immunothérapie active, dans les leucémies lymphoïdes aiguës. Par conséquent, aujourd'hui, les greffes de moelle sont surtout indiquées dans les leucémies aiguës myéloïdes, et les leucémies myéloïdes chroniques au stade de transformation blastique, c'est-à-dire les cas où la chimiothérapie ne permet pas encore d'avoir des résultats encourageants.

Malgrè cette hétérogénéité du matériel, certaines conclusions peuvent être tirées en comparant les résultats à l'intérieur d'un même groupe, et de façon moins certaine ceux des différents groupes entre eux.

Examinons d'abord les raisons pour lesquelles on espère avoir des résultats appréciables en effectuant une greffe de moelle dans les cas résistant à la chimiothérapie.

EFFET THERAPEUTIQUE DE LA GREFFE DE MOELLE SUR L'EVOLUTION DE LA LEUCEMIE : L'IMMUNOTHERAPIE ADOPTIVE.

Le principe de cette thérapeutique est le suivant: si nous prenons un sujet A porteur d'une leucémie a, en l'irradiant à la dose maximale tolérable cela réduira de façon importante le nombre de cellules leucémiques a, mais ne permettre jamais de les éradiquer en totalité. En effet, les tentatives d'irradiation totale à très forte dose suivies de greffe de moelle isogénique montrèrent l'impossibilité d'éliminer toutes les cellules tumorales (Mathé et Amiel, 1965 c). Qu'il s'agisse de radiothérapie ou de chimiothérapie, il y a une cinétique d'ordre 1* qui intervient (Skipper)

L'irradiation, tout en réduisant de façon considérable le nombre de cellules leucémiques a du sujet A, peut en même temps le conditionner pour une greffe de moelle.Soit B le donneur, ses cellules immunocompétentes réagiront vis-à-vis des antigènes rencontrés chez l'hôte : les antigènes d'histocompatibilité et l'antigène propre aux cellules leucémiques a. Si nous supposons qu'il existe un agent viral leucémogène Alpha, les cellules immunocompétentes de B réagiront également contre lui.

En pratique, l'immunothérapie adoptive est pratiquée après irradiation totale à dose léthale. Ensuite, la greffe de moelle est effectuée,si le sujet est en rémission au moment de ce trai-

*Cinétique d'ordre 1: Les chimiothérapies anti-cancéreuses, même les plus puissantes, ne détruisent jamais toutes les cellules d'une population tumorale. Elles ne détruisent qu'un pourcentage donné de cellules. Par exemple, un traitement très efficace peut tuer 99,99% des cellules tumorales, si, au départ, il y avait 10^{10} cellules (environ 10 g) tumorales,après le traitement il en restera 10^6, c'est-à-dire un million de cellules (environ 1mg), largement suffisant pour redémarrer la tumeur si les défenses immunitaires de l'hôte n'interviennent pas. On peut donc admettre que tout sujet guérissant après chimiothérapie ne le fait que grâce à la collaboration de son système immunitaire qui détruit les cellules survivantes à la chimiothérapie. C'est cette même cinétique qui intervient dans la résistance des germes aux antibiotiques. C'est ce qui explique l'inefficacité des antibiotiques chez les malades très immunodéprimés.

tement, on peut espérer, par l'action conjointe des rayons et de l'immunothérapie, éradiquer toutes les cellules leucémiques, s'il n'est pas en rémission, on peut espérer induire une longue rémission ou un contrôle permanent de la maladie. En ce qui concerne l'agent viral leucémogène Alpha, on peut espérer une grande spécificité de sa part, comme le virus de Gross chez la Souris qui n'induit la leucémie que dans certaines lignées de Souris. D'où la très faible probabilité d'induire une deuxième leucémie b à partir des cellules du donneur. L'expérience a porté sur les vingt quatre tentatives de greffe de moelle **après irradiation.** On peut étudier l'effet antileucémique sur quatre cas de survie prolongée au syndrome secondaire.

Dans trois cas, la greffe était probablement partielle et le syndrome était retardé ou modéré dans sa sévérité. Dans le quatrième cas, le malade avait eu un syndrome secondaire précoce et sévère, mais il survécut 20 mois avant de déceder d'encéphalite zostérienne.

Dans les trois premiers cas, une rémission complète fut obtenue grâce à l'immunothérapie adoptive. Le premier de ces malades avait une leucémie aiguë lymphoïde qui avait débuté 20 mois auparavant. Des rémissions avaient été induites au moyen d'une chimiothérapie intensive qui durèrent respectivement 12 mois, 5 mois et 3 semaines. Après la greffe, il survécut 12 mois parmi lesquels 9 mois en complète rémission.

Le deuxième patient avait une leucémie qui avait commencé 13 mois avant la greffe et avait eu une première rémission de 8 mois et une deuxième de 3 semaines. Le malade était en rémission au moment de la greffe et après la greffe survécut 9 mois parmi lesquels 5 en rémission complète.

Le troisième cas dont l'histoire commençait 9 mois auparavant avait eu une rémission de 2 mois et était au moment de la greffe au 3ème mois d'une rechute résistante à toute chimiothérapie. Après la greffe, il survécut 12 mois dont 6 en complète rémission.

Enfin, le quatrième cas était au vingtième mois de sa leucémie; il avait eu deux rémissions, la première de 11 mois et la deuxième de 1 mois. Le malade était en rechute au moment de l'irradiation, 20 mois après la greffe lorsqu'il mourut d'encéphalite zostérienne il était toujours en rémission.

L'effet antileucémique est certainement le plus efficace lorsque le patient est en rémission comme cela a été démontré chez la Souris; plus le nombre de cellules leucémiques est réduit, plus la dose éradicative de rayons X est basse (Tran Ba Loc et al., 1960). De même, l'immunothérapie adoptive n'est efficace qu'en présence d'un nombre réduit de cellules malignes. Pour ces deux raisons, on aurait intérêt à prendre un malade en rémission complète. Toutefois, cette thérapeutique, au point de vue de l'éthique médicale, ne peut être tentée à cause du risque de syndrome secondaire qu'à une phase terminale de la maladie, la chimiothérapie intensive à elle seule permettant une survie de plus en plus prolongée des malades.

ROLE DU CONDITIONNEMENT DANS L'EVOLUTION DE LA GREFFE ET DU MALADE GREFFE:

Nous venons de voir que ce qui différenciait essentiellement les différents protocoles était la technique du conditionnement avant la greffe. Etant donné la multiplicité de ces dernières, il est aisé de comprendre qu'aucune d'entre elles n'est pleinement satisfaisante.

Plus une technique de conditionnement augmente le pourcentage de prise, plus elle augmente le risque de maladie secondaire. Par conséquent, il s'agit de trouver l'équilibre nécessaire entre un conditionnement imparfait et une maladie secondaire d'intensité faible.

Du point de vue de la prévention de la maladie secondaire, mais pas de la prise de greffe, le conditionnement par SAL seul est de loin le plus efficace (absence totale de maladie secondaire cliniquement détectable). L'absence de cette dernière permet le

traitement des aplasies médullaires; par contre, elle présente un grand désavantage en ce qui concerne l'immunothérapie adoptive dans les leucémies. C'est ainsi que disparait, en même temps que le syndrome secondaire, tout effet du greffon contre la leucémie.

Par conséquent, le conditionnement par le SAL seul n'est utile que pour les greffes de moelle dans les aplasies chroniques et irréversibles (voir le tableau XI), où il représente un grand pas en avant dans les possibilités de cette thérapeutique; bien que la greffe soit transitoire, elle constitue un traitement très efficace.

ROLE JOUE PAR L'HISTOCOMPATIBILITE DANS LA PRISE DE LA GREFFE ET L'APPARITION DE LA MALADIE SECONDAIRE.

Les meilleurs résultats sont obtenus lorsque les greffes sont effectuées entre sujets apparentés (voir tableau XII), et ceci est aisément compréhensible du fait de la transmission héréditaire des gènes de l'histocompatibilité. Ces résultats sont encore meilleurs si les sujets apparentés sont HL-A identiques et MLC compatibles (voir le tableau XIII). Mais, bien que les sujets soient HL-A identiques et MLC compatibles, il y a rejet dans un cas sur cinq (Gross et al., 1970; Thomas et al., 1972), et la maladie secondaire est presque toujours présente (sauf conditionnement par SAL). Par conséquent, il ressort des études les plus récentes que nos moyens de mesure de l'histocompatibilité en ce qui concerne la greffe de moelle ne sont pas encore parfaitement au point. Certains auteurs formulent l'hypothèse d'un nouveau gène d'histocompatibllité, exercant ses effets principalement dans la greffe de moelle, et que nos techniques actuelles ne permettraient pas de détecter.

T A B L E A U

XI

POURCENTAGE DE PRISE DE LA GREFFE EN FONCTION DE L'ETIOLOGIE DANS LES APLASIES MEDULLAIRES (CONDITIONNEMENT PAR S.A.L)

Etiologie de l Aplasie	Nombre de tentatives de greffe	Nombre de Restaurations	Nombre de Prises	Nombre d'Echecs
TOXIQUE				
-Chloramphénicol	5	1	1	4
-Engrais chimiques	1	1	1	-
-Benzène	1	-	-	1
-6mercaptopurine (greffe de rein)	1	1 (autologue)	-	-
Après Hepatite	1	1	1	-
Idiopathique	26	3	2	23
Leucémies (Aplasies)				
Chimio-induite	9	3	3	5
Non Chimio induite	7	2	2	5

T A B L E A U

XII

INFLUENCE DE L'EXISTENCE OU NON DE PARENTE ENTRE DONNEUR ET RECEVEUR (APRES CONDITIONNEMENT PAR IRRADIATION)

Donneur	Prise de la greffe	Pas de prise
Proche parent	9	1
Non apparenté	4	4
Proche parent + non apparenté	4	0

T A B L E A U

XIII

ROLE JOUE PAR L'HISTOCOMPATIBILITE DANS LA PRISE DE LA GREFFE

(APRES CONDITIONNEMENT PAR S.A.L)

	Prise	Pas de prise
Les deux haplotypes HLA sont identiques (entre frères	3	1
1 haplotype différent : si les parents sont les donneurs	2	7
si les enfants sont les donneurs	1	4
Identité des haplotypes non établi (entre frères)	6	17
Haplotype inconnu (entre non apparentés)	0	3

TRAITEMENT DE LA MALADIE SECONDAIRE AIGUE:

Il a été découvert, chez la Souris, que la maladie secondaire peut être combattue de façon efficace avec le méthotrexate ou la cyclophosphamide (Mathé et al., 1962 b), et ceci fut confirmé chez le Singe (Müller-Berat et Van Bekkum, 1966). De même, chez la Souris, la conservation de la moelle, avant la greffe, à 37° pendant 2 heures, altère la réactivité des cellules immunocompétentes tout en respectant la capacité de restauration myéloïde (Mathé et al., 1966 a).

Les essais faits chez l'Homme après conservation de la moelle à 37° pendant deux heures ont été suivis d'un échec de prise de la greffe.

Après conditionnement par l'irradiation ou la cyclophosphamide, dans certains cas, on utilisa, après la greffe, la cortisone la cyclophosphamide, le methotrexate et le SAL dans différentes associations. Si ces drogues sont capables de réduire l'intensité du syndrome secondaire aigu (des résultats satisfaisants ont été obtenus dans le traitement de l'hépatite et de l'érythrodermie), par contre elles sont totalement impuissantes à réduire la mortalité, qui est essentiellement dûe à l'immunoinsuffisance, provoquant des infections mortelles. Par conséquent, un des traitements les plus efficaces reste la lutte contre l'infection.

GREFFE DE MOELLE A PARTIR DE PLUSIEURS DONNEURS.

Avant 1963, la moelle provenant d'un seul donneur était utilisée et la greffe refaite de façon systématique quelques jours après le premier essai. En cas d'échec de la première greffe, on utilisait la moelle provenant d'un second donneur.

Les travaux effectués sur la Souris montrèrent que la greffe simultanée de moelle provenant de plusieurs donneurs permettait la prise de la greffe la plus compatible (Mathé et al., 1962 a, 1964 a). Ces résultats amenèrent à utiliser la moelle provenant de

plusieurs donneurs chez l'Homme. A partir de 1963, la moelle provenant de six donneurs fut transfusée. Les six donneurs pouvant être de la même famille que le receveur, ou choisis parmi un pool de 150 donneurs volontaires ou bien encore, parmi les six donneurs, certains appartenant à la famille et les autres à ce pool de donneurs. La compatibilité était mesurée par les trois tests décrits précédemment permettant de sélectionner les six donneurs les plus compatibles. Si on compare les malades ayant reçu de la moelle provenant d'un seul donneur et ceux ayant reçu de la moelle provenant de plusieurs donneurs, on constate une fréqeence plus élevée de prise de greffe dans le dernier groupe, quoique la différence ne soit pas statistiquement significative (voir tableau XIV).

Certaines différences sont observées au cours de la restauration en rapport avec l'origine d'un ou de plusieurs donneurs. Lorsqu'on injecte 300 ml de moelle d'un seul donneur,généralement, il est nécessaire d'attendre 15 à 20 jours avant que des cellules myéloïdes apparaissent dans la moelle du receveur. Par contre, leur apparition dans le sang périphérique est retardé de quelques jours par rapport à leur apparition dans la moelle. Lorsque 1800 ml de moelle provenant de six donneurs sont transfusés, les cellules myéloïdes sont vues dans la moelle dès le sixième jour, mais beaucoup plus tard, entre le 20ème et le 25ème jour , dans le sang périphérique.

Par la suite, les techniques de mesure de l'histocompatibilité s'étant améliorées, on n'utilisa plus que la moelle provenant d'un seul donneur.

L'IMPORTANCE DES TRANSFUSIONS AVANT LA GREFFE COMME FACTEUR DE PREIMMUNISATION.

Cela a été clairement démontré dans une expérience de Dacosta et al., 1964, chez la Souris, qui montra que les érythrocytes, tout comme les leucocytes, sont responsables de la préimmunisation.

T A B L E A U

XIV

IMPORTANCE DU NOMBRE DE DONNEURS SUR LE POURCENTAGE DE PRISE

'CONDITIONNEMENT PAR IRRADIATION

Donneur	Nombre de cas		Total
	Prise de la greffe	Absence de prise	
un seul	5	4	9
Plusieurs donneurs	12	3	15

Parmi les 24 cas greffés après conditionnement par irradiation, sept ne reçurent aucune transfusion et la greffe prit dans cinq cas, dix sept cas furent transfusés avant la greffe, et il y eut prise dans douze cas. La différence n'est pas statistiquement significative (voir tableau XV). Dans les cas conditionnés par SAL, si l'on compare le nombre de transfusions reçues, la différence est plus nette (voir tableau XV bis).

TOLERANCE AUX TISSUS DU DONNEUR CHEZ LES CHIMERES.

Il a été constaté une tolérance spécifique des radiochimères envers les tissus provenant du donneur de greffe et ceci a été démontré sur différentes espèces animales (Main et Prehn, 1955; Para et al., 1965). Ce phénomène a été démontré chez l'Homme au moyen de greffe de peau. Lorsqu'on greffe la peau provenant de plusieurs sujets, la seule qui ne soit pas rejetée chez la chimère hématopoiétique est la peau provenant du donneur de moelle osseuse devenue fonctionnelle. On peut expliquer cette tolérance spécifique par le fait que probablement les cellules immunocompétentes présentées chez le sujet greffé appartiennent toutes au donneur de moelle. Un argument de poids en faveur de cette explication est le fait que les immunoglobulines produites chez la chimère hématopoiétique possèdent les marqueurs allotypiques du donneur.

Une application intéressante de cette tolérance spécifique serait la possibilité de transplanter n'importe quel organe du donneur de moelle sans avoir à franchir la barrière immunologique.

Mais, malheureusement, dans l'état actuel de nos connaissances, il semble que la moelle soit le tissu dont la greffe pose le plus de problèmes immunologiques et, par conséquent, il ne faudra pas s'étonner, dans les prochaines années, de voir les succès en transplantation d'organes devancer de très loin ceux obtenus par la greffe de moelle osseuse, si d'ici là aucune découverte ne vient changer les données actuelles.

T A B L E A U

XV

EFFET DES TRANSFUSIONS DE SANG AVANT LA GREFFE COMME FACTEUR DE PREIMMUNISATION (CONDITIONNEMENT PAR IRRADIATION)

Malade	Prise de la greffe	Absence de prise
Transfusé avant la greffe	12	5
Non transfusé avant la greffe	5	2

T A B L E A U

XV bis

EFFET DES TRANSFUSIONS DE SANG AVANT LA GREFFE COMME FACTEUR DE PREIMMUNISATION (CONDITIONNEMENT PAR S.A.L)

Prise de la greffe	Chiffres extrêmes du nombre de donneurs de sang pour chaque malade	Médiane
OUI	0 à 38	16,7
NON	0 à 300	67.7

On a pu noter, dans le service, un cas intéressant où un patient qui avait une greffe partiellement fonctionnelle rejetait (au bout de 25 jours, il est vrai) la greffe de peau du donneur de moelle. Mais on peut supposer que,dans ce cas, le malade était en cours de rejet de la moelle allogénique.

NOUVEAUX MOYENS POUR PREVENIR LA MALADIE SECONDAIRE - TRAVAUX EXPERIMENTAUX.

Actuellement, sous la direction du Professeur G. MATHE, à l'I.C.I.G. (Institut de Cancérologie et d'Immunogénétique, Villejuif), de nouveaux moyens pour prévenir la maladie secondaire sont étudiés.

En dehors des travaux d'immunogénétique en vue d'élucider la génétique des antigènes d'histocompatibilité, deux autres voies sont parallèlement approfondies.

La première est l'utilisation des antigènes solubles de transplantation: les travaux de Halle-Pannenko et Martyré (Halle et col., 1971; Mathé et col., 1973) montrèrent les effets des antigènes solubles d'histocompatibilité* sur la prévention de la maladie secondaire chez la Souris.

Lorsque les donneurs reçurent ces antigènes de transplantation à faible dose, dans une expérience de syndrome secondaire aigu, il y eut une réduction de mortalité significative.

Lorsqu'on les donna au receveur à forte dose après la greffe il y eut également une réduction de mortalité.

*Antigènes solubles d'histocompatibilité: les antigènes d'histocompatibilité HL-A sont des lipoprotéines situées à la surface des membranes cellulaires. Pour séparer ces antigènes de la membrane, on broie les cellules et on laisse agir les enzymes cellulaires. Une fois ces lipoprotéines détachées de la membrane, on a recours à des procédés complexes pour solubiliser et purifier ces antigènes.

Un des aspects intéressants de ce procédé, c'est l'espoir qu'il puisse un jour entraîner une tolérance spécifique vis-à-vis des antigènes du receveur avec une absence de tolérante vis-à-vis des antigènes tumoraux. Ainsi, on peut espérer avoir les avantages de l'immunothérapie adoptive sans les inconvénients de la maladie secondaire. Les résultats des essais en cours sur la Souris vont dans ce sens.

La deuxième voie, c'est la possibilité de réduire l'intensité d'une maladie secondaire en traitant préventivement par les chalones.

Garcia-Ciralt et Col. (1970-1972) et Lasalvia et Col. (1970) ont extrait la chalone de la rate de boeuf, tandis que Kiger et Col. ont extrait la chalone du thymus de veau. La chalone est une protéine d'un poids moléculaire de 45000 pour la chalone splénique, et de 20000 pour la chalone thymique. Elle agirait en empêchant la prolifération lymphocytaire. La chalone thymique serait spécifique des lymphocytes T.

Malheureusement, ces substances permettent un traitement préventif et non pas curatif, c'est ainsi que données tardivement elles ne montrent aucune efficacité sur la maladie secondaire.De plus, ayant une efficacité non sélective et non spécifique sur l'immunodépression, probablement elles réduiraient parallèlement l'immunothérapie adoptive et la maladie secondaire. Par conséquent, elles ne peuvent être envisagées que dans le traitement des aplasies médullaires.

CONCLUSION

Dans l'état actuel de nos connaissances, la maladie secondaire est irréversible. Ceci conduit à choisir des donneurs histocompatibles en ABO, HL-A et MLC, donc très rares. Ce qui limite la possibilité de greffe de moelle aux sujets ayant un jumeau monozygote ou un frère ou une soeur isogroupe pour le système ABO, HL-A identique et MLC négatif. Aussi, cette thérapeutique devient un traitement d'exception.

Mais, même en prenant ces précautions, si la greffe de moelle n'est pas effectuée entre jumeaux monozygotes, on prend le risque de voir apparaître une maladie secondaire mortelle. C'est pourquoi certains auteurs formulent l'hypothèse d'un nouveau gène d'histocompatibilité, non détecté par les techniques actuelles, exercant ses effets principalement dans la greffe de moelle.

De plus, la parenté génétique nécessitée entre donneur et receveur pour éviter la maladie secondaire doit faire craindre que les cellules du donneur soient,elles aussi,susceptibles à l'agent leucémogène, et déclenchent une nouvelle leucémie. Un cas a été rapporté de greffe entre frère et soeur où l'on note l'apparition d'un nouveau clone de cellules leucémiques portant le sexe du donneur.

On est donc obligé, si on veut continuer à utiliser cette thérapeutique, de faire des greffes à partir de donneurs qui ne sont pas parfaitement compatibles. D'où la nécessité d'avoir recours à un conditionnement du receveur aussi bien que des cellules du donneur. Mais les moyens de conditionnement actuels ne sont pas parfaits, il faut donc en trouver de meilleurs. Les développements récents de l'immunologie permettent d'espérer la mise au point de nouvelles techniques mettant à profit la tolérance ou la facilitation par l'utilisation des extraits tissulaires d'antigènes d'histocompatibilité.

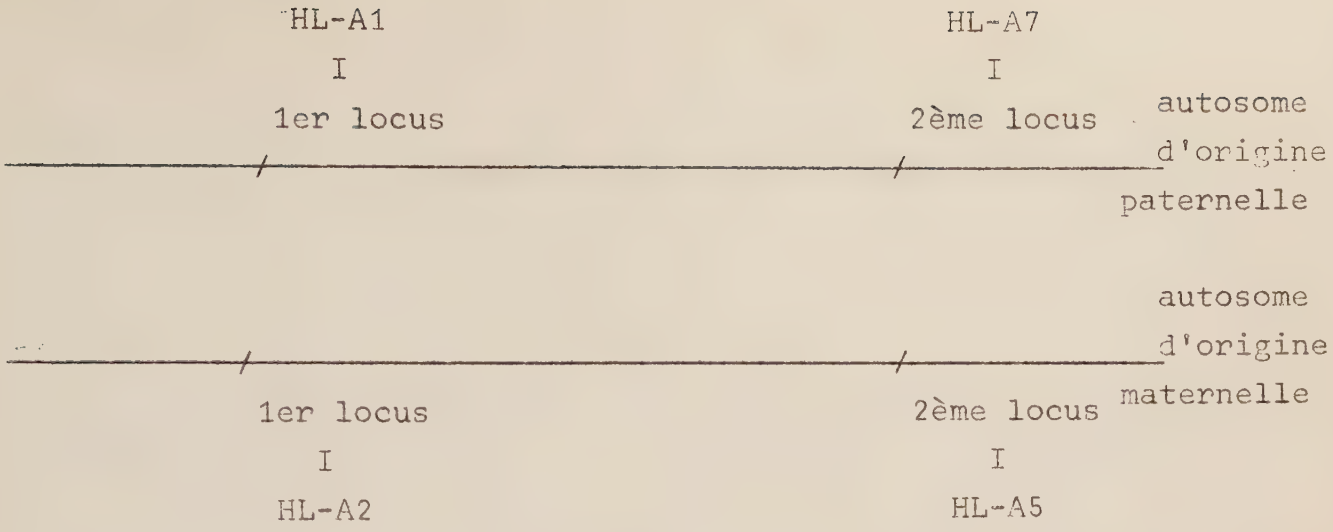

Fig. 1 : Représentation schématique des gènes du système d'histocompatibilité HL-A sur une paire de chromosomes, d'un sujet porteur des spécificités antigéniques HL-A 1,2,5,7, et dont le père était HL-A 1,7,8,9, et la mère HL-A 2,5,10,12.

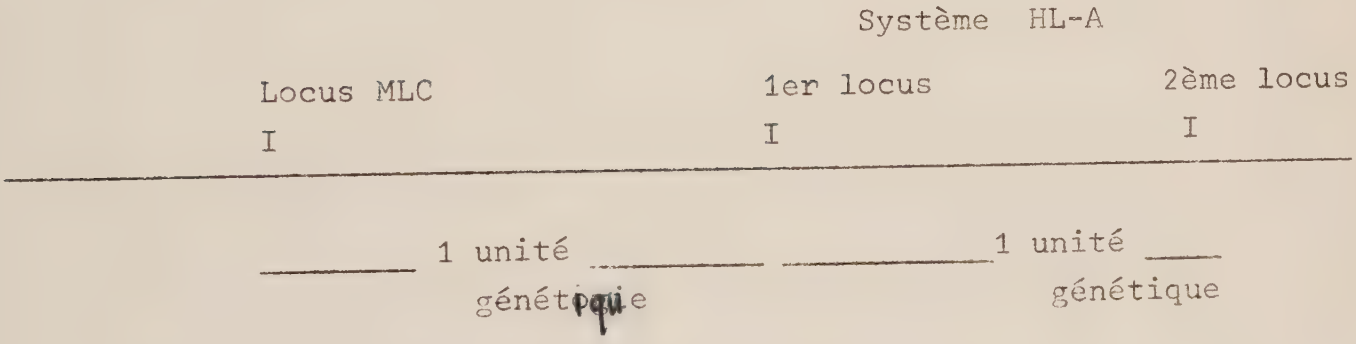

Fig. 2 : Localisation probable du locus MLC rapport aux locus du système HL-A

Vu le Président de Thèse
Monsieur le Professeur

G. MATHE

Vu le Doyen de la Faculté
Monsieur le Professeur

F. DELBARRE

Vu et permis d'impression

Le Recteur de l'Académie de Paris

R. HALLET

B I B L I O G R A P H I E

G.MATHE, L.SCHWARZENBERG, J.L.AMIEL, M.SCHNEIDER, A.CATTAN, and J.R. SCHLUMBERGER. Bone marow transplantation in organ transplantation to day. Amsterdam 1969, 1 vol. 118.

G.MATHE, J.L.AMIEL, L. SCHWARZENBERG, M. SCHNEIDER, J. CHOAY, P. TROLARD, M. HAYAT, J.R.SCHLUMBERGER et Cl JASMIN. La greffe osseuse chez l'homme après conditionnement du receveur par le seul serum antilymphocitaire. Mai 1970, CML; vol.46. 18.

G.MATHE, J.L.AMIEL, and L.SCHWARZENBERG. Bone marow transplantation and leucocyte transfusion . C.C. Thomas, Springfield.

G.MATHE, L.SCHWARZENBERG, N.KIGER, I.FLORENTIN, O.HALLE-PANENKO, and GARCIA-GIRALT. Bone marow transplantation today for aplasias and leukemias.

J.L.AMIEL. Discussion Symposium on the relationships between histocompatibility antigens and tumor antigens. Transplant. Proc.1971, 3, 1277.

D.AMATO, N.N.ISCOVE, D.H. COWAN et E.A.MAC CULLOCH. Exp. Hemat. 1970, 8, 20.

F.H.BACH, M.B.WIDNER, M.SEGALL, M.L. BACH et J. KLEIN. Genetic and immunulogical complexity of major histocompatibility regions Sciences 1972, 176, 1024.

F.H. BACH and K. HIRSCHORN. Lymphocyte interaction : apotential in vitro histocompatibility test. Sciences 1964, 143, 813.

R.CEPPELINI, S. BIGLIONI, E.S. CURTONI et G.LEIGHEB. Transp. Proc. 1969, 1, 390, 394.

J. DAUSSET . Les iso-antigènes leucocytaires sont des antigènes d'histocompatibilité. Presse médicale 1966, 74, 707.

J. DAUSSET, F.T. RAPAPORT, P. IVANYI et J. COLOMPANI. Tissue allo-antigèns and transplantation. Histocompatibility 1965. Munksgaard, Copenhagen 1965, 63.

J. DAUSSET. Les systèmes d'histocompatibilité et la susceptibilité au cancer. Presse Médicale , 1968, 76(28), 1397.

K.A. DICKE, PHC LINA et D.W. VAN BEKKUM. Europ. J. Clin. Biol. 1970, 15, 305-309.

R.G.GRAW Jr, J.A. BROWN, R.A. YANKEE, L.W.WINDERLITE, B.G. LEVENTHAL, J. WHONG-PENG, G.N. ROGENTINEJr, et E.S. HENDERSON. Exp. hemat. 1970 20, 35-41.

J. DE KONING, L.J.DOOREN, D.W. VAN BEKKUM, J.J. VAN ROOD, K.A. DICKE et J. RADL . Lancet 1969, 1, 2223-2227.

H.J. MEUWISSEN , G. RODEY, J. MAC ATHUR, H. PAST, R. GATTI, R. CHILGREN, R. HONG, D. FROMMEL, R. COIFMAN et R.A. GOOD. Bone marow transplantation therapeutic usefulness and complications. Amer. Jour. Med. 1971.

G.W. SANTOS, L.L. SENSENBRENNER, P.J. BURKE, M. COLVIN, A.H. OWENS Jr., W.B. BIAS, et R.E. SLAVIN. Transpl. Proc. 1971.3.400 - 420.

H.E. SKIPPER. Kinetics of mammary tumor cell growth and implications for therapy. Cancer 1971, 28, 1479.

P.I. TERASAKI, et D.P. SINGAL. Ann. Rev. Med. 1969, 20, 175 - 188.